

## بررسی شیوع و الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی سویه های کلبسیلا مولد بتالاکتامازهای وسیع الطیف جدا شده از عفونت های ادراری در بیمارستان های آموزشی شهرکرد

محمد لطیف پور<sup>۱</sup>، ابوالفضل قلی پور<sup>۲\*</sup>، محمد صادق دماوندی<sup>۲</sup>

<sup>۱</sup>دانشجو، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران؛ <sup>۲</sup>گروه میکروب شناسی و ایمنی شناسی، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران.

تاریخ دریافت: ۹۴/۶/۲۴ تاریخ پذیرش: ۹۴/۸/۳

### چکیده:

زمینه و هدف: سویه های کلبسیلا به ویژه کلبسیلا پنومونیه، از جمله پاتوژن های فرصت طلب در ایجاد عفونت ادراری به عنوان یکی از شایع ترین عفونت ها در انسان محسوب می شوند. این مطالعه به منظور بررسی مقاومت آنتی بیوتیکی در سویه های کلبسیلا مولد ESBL که از عفونت ادراری بیماران بستری و سرپایی مراجعه کننده به بیمارستان های آموزشی شهرکرد جدا شدند، صورت پذیرفت.

روش بررسی: مطالعه حاضر در سال های ۱۳۹۲-۱۳۹۳ بر روی ۱۵۰ ایزوله کلبسیلا جدا شده از عفونت ادراری بیماران بستری و سرپایی انجام گرفت. با انجام تست های تشخیصی بیوشیمیایی و استفاده از محیط های افتراقی، هویت ایزوله های جدا شده تعیین گردید. شناسایی ارگانسیم های مولد ESBL با انجام تست های غربالگری و تست های فنوتیپی تأییدی صورت پذیرفت. به منظور ارزیابی الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی، از روش دیسک دیفیوژن بهره گرفته شد.

یافته ها: از مجموع ۱۵۰ ایزوله جدا شده از عفونت ادراری، فراوانی سویه های مولد ESBL، در بیماران بستری و سرپایی مراجعه کننده به بیمارستان های آموزشی شهرکرد به ترتیب ۶۴٪ و ۴۸٪ گزارش شد. نتایج الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی در بیماران بستری و سرپایی به ترتیب برای آنتی بیوتیک های آمیکاسین ۴۹٪ و ۳۱٪، تری متوپریم سولفامتوکسازول ۶۱٪ و ۵۲٪، جنتامایسین ۵۹٪ و ۳۹٪، نیتروفورانتوئین ۵۵٪ و ۳۲٪، نورفلوکساسین ۵۹٪ و ۴۴٪، نالیدیکسیک اسید ۷۲٪ و ۵۳٪، سفپیم ۴۵٪ و ۳۳٪، ایمی پنم ۸٪ و ۳٪، سفتریاکسون ۴۱٪ و ۳۵٪، سیپروفلوکساسین ۶۰٪ و ۴۸٪، سفنازیدیم ۶۴٪ و ۴۸٪ گزارش شد.

نتیجه گیری: بر اساس مطالعه حاضر، سویه های کلبسیلا جدا شده از عفونت های ادراری بیماران بستری به میزان بالاتری ESBL تولید کردند که می تواند به علت مصرف بی رویه و مکرر سفالوسپورین های نسل سوم و عدم تشخیص سویه های کلبسیلا مولد ESBL در محیط های درمانی باشد.

واژه های کلیدی: عفونت ادراری، مقاومت آنتی بیوتیکی، بتالاکتاماز وسیع الطیف، سویه های کلبسیلا.

### مقدمه:

عفونت مجاری ادراری، یکی از شایع ترین عفونت ها در بیماران بستری در بیمارستان و بیماران سرپایی می باشد (۱). در صورتی که در هر میلی متر از نمونه ادرار بیش از ۱۰<sup>۵</sup> واحد تشکیل دهنده کلنی از یک باکتری وجود داشته باشد، بیانگر عفونت ادراری است. سویه های کلبسیلا به ویژه کلبسیلا پنومونیه، یکی از عمده ترین باکتری های عامل عفونت مجاری ادراری می باشد (۲). از سال ۱۹۸۴ باکتری کلبسیلا پنومونیه به

\*نویسنده مسئول: شهرکرد- دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد- مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی- گروه میکروب شناسی و ایمنی شناسی-

تلفن: ۰۹۱۳۷۰۴۶۶۵۶، E-mail: gholipour\_abolfazl@yahoo.com

عنوان یکی از شایع ترین عوامل عفونت های اکتسابی بیمارستانی و حامل مقاومت های چندگانه دارویی شناخته شده است. عفونت مجاری ادراری در بیماران بستری به علت استفاده از سوند ادراری، بیماران دیابتی و یا بیماران دچار ضعف سیستم ایمنی دیده می شود (۴،۳). مقاومت به آنتی بیوتیک های مختلف یک پدیده جهانی و رو به پیشرفت می باشد (۶،۵). در سال های اخیر شاهد ظهور سویه های کلبسیلا پنومونیه مقاوم به چند کلاس دارویی (Multi drug resistance= MDR) به علت مصرف خود سرانه و بی رویه آنتی بیوتیک هستیم (۷). در گذشته شیوع سویه های MDR وابسته به بیماران بستری در بیمارستان بود، اما اکنون این سویه ها علاوه بر بیماران بستری از بیماران سرپایی هم گزارش می شود که این پدیده به یک مشکل جهانی تبدیل شده است (۸). میکروارگانیزم ها با مکانیسم های مختلف، در برابر آنتی بیوتیک مقاومت کسب می کنند. یکی از مهم ترین مکانیسم های مقاومت باکتری در برابر ترکیبات بتالاکتام که امروزه از مهم ترین آنتی بیوتیک ها بر علیه بیماری های عفونی محسوب می شوند، تولید ESBL می باشد (۹). ESBLs آنزیم هایی هستند که قادرند آنتی بیوتیک های سفتریاکسون، سفتازیدیم، سفوتاکسیم که از مهم ترین سفالوسپورین های وسیع الطیف محسوب می شوند را هیدرولیز کنند (۱۱،۱۰). ژن هایی که باعث تولید ESBL می شوند، عمدتاً به واسطه پلاسمید و با روش کونژوگاسیون به واسطه پیلی جنسی، از یک سویه به سویه دیگر منتقل می شوند. به همین علت درمان عفونت های ایجاد شده توسط باکتری های مولد ESBL، با محدودیت های زیادی مواجه می باشد (۱۲). شناسایی باکتری های تولید کننده ESBL با روش های متعددی از جمله، سنجش الگوی حساسیت آنتی بیوتیکی، تعیین حداقل غلظت مهارکنندگی آنتی بیوتیک (Minimum inhibitory concentration= MIC) و تست های تأییدی ژنوتیپی از جمله واکنش زنجیره ای پلیمرز (Polymerase chain reaction= PCR) صورت می پذیرد (۱۴،۱۳). در صورتی که باکتری مولد ESBL

باشد، درمان با ترکیبات بتالاکتام نه تنها منجر به بهبودی بیمار نمی شوند، بلکه باعث پیدایش باکتری های مقاوم به آنتی بیوتیک و طولانی شدن پروسه های درمانی و حتی منجر به مرگ و میر بیماران می شود. به همین دلیل این مطالعه به منظور شناسایی و مقایسه فراوانی سویه های کلبسیلا مولد ESBL جدا شده از عفونت ادراری بیماران بستری و سرپایی مراجعه کننده به بیمارستان های آموزشی شهرکرد صورت گرفت و الگوی حساسیت آنتی بیوتیکی این سویه ها در منطقه شهرکرد مورد ارزیابی واقع شد.

### روش بررسی:

این تحقیق، مطالعه ای مقطعی بوده که به روش توصیفی-تحلیلی بر روی ۱۵۰ ایزوله کلبسیلا جدا شده از عفونت ادراری در بیماران بستری و سرپایی مراجعه کننده به بیمارستان های آموزشی هاجر و کاشانی شهرکرد انجام گرفت. از مجموع ۱۵۰ ایزوله کلبسیلا، ۷۵ ایزوله مربوط به بیماران بستری و ۷۵ ایزوله مربوط به بیماران سرپایی بودند. به منظور انجام این پژوهش، بیمارانی که در ابتدای پذیرش، نمونه ی کشت ادرار آن ها مثبت شد و حداقل به مدت ۲ هفته سابقه بستری شدن در بیمارستان را نداشتند، سرپایی محسوب می شدند. بیمارانی با نمونه کشت ادرار اولیه منفی که بنا به دلایل مختلف (غیر از عفونت ادراری) در بخش های مختلف بیمارستان بستری شده و بعد از ۷۲-۴۸ ساعت، نمونه کشت ادرار در آن ها مثبت می شد، در گروه بیمارستانی قرار گرفتند. کشت های مثبت از نظر وجود باکتری کلبسیلا، از آزمایشگاه بیمارستان های آموزشی هاجر و کاشانی به آزمایشگاه میکروب شناسی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد منتقل شدند و بار دیگر جهت انجام تست های غربالگری و تأییدی نهایی مورد ارزیابی قرار گرفتند. به منظور انجام این پژوهش، نمونه ادرار بیماران مبتلا به عفونت ادراری، در بیماران بستری و سرپایی مورد ارزیابی قرار گرفته شد. شناسایی سویه های کلبسیلا بر اساس تست های بیوشیمیایی متداول

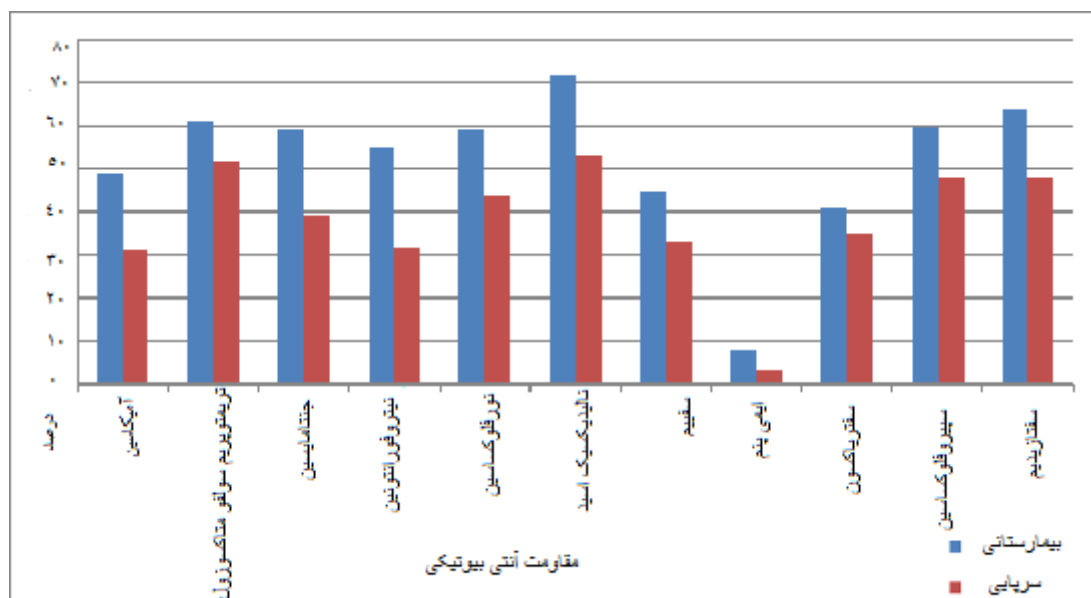
و استفاده از محیط های تشخیصی و افتراقی صورت پذیرفت (۱۵). به منظور شناسایی سویه های کلبسیلا مولد ESBL از روش فنوتیپی تأییدی بر اساس معیار پیشنهاد شده توسط موسسه استاندارد های بالینی و آزمایشگاهی (Clinical and laboratory standard institute= CLSI)، استفاده شد. جهت این منظور ابتدا سوسپانسیونی از کشت خالص باکتری، معادل نیم مک فارلند تهیه شد؛ سپس در سطح محیط مولر هیتون آگار (Merck-Germany) پاساژ داده شد و محیط های کشت در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد به مدت ۱۸-۲۴ ساعت انکوبه شدند (۱۷،۱۶). در این مطالعه از دیسک سفنازیدیم ۳۰ میکروگرم (Mast-UK) به تنهایی و دیسک ترکیبی سفنازیدیم با کلاولانیک اسید-۱۰/۳۰- میکروگرم (Mast-UK) استفاده شد. در صورتی که بعد از ۱۸-۲۴ ساعت، هاله عدم رشد اطراف دیسک ترکیبی بیش تر از ۵ میلی متر نسبت به دیسک منفرد سفنازیدیم بود، به عنوان سویه مولد ESBL تأیید می شد (۱۹،۱۸). در این مطالعه به منظور ارزیابی نتایج، از سویه کلبسیلا پنومونیه با ATCC 700603 و اشریشیاکلی با ATCC 25922 به ترتیب به عنوان کنترل مثبت و منفی به جهت تولید ESBL بهره گرفته شد؛ همچنین در این مطالعه سنجش حساسیت آنتی بیوتیکی سویه های کلبسیلا با روش دیسک دیفیوژن و با استفاده از آنتی بیوتیک های، آمیکاسین (۳۰ میکروگرم)، تری متوپریم سولفامتاکسازول (۱/۲۵/۲۳/۷۵ میکروگرم)، نیتروفرانتوئین (۳۰۰ میکروگرم)، سفپیم (۳۰ میکروگرم)، سفنازیدیم (۳۰ میکروگرم) سفتریاکسون (۳۰ میکروگرم)، جنتامایسین (۱۰ میکروگرم)، نورفلوکساسین (۱۰ میکروگرم)، نالیدیکسیک اسید (۳۰ میکروگرم) و ایمپنم (۳۰ میکروگرم) برای بیماران بستری در بیمارستان و سرپایی مورد ارزیابی قرار گرفت. آنتی بیوتیک های مورد استفاده در این مطالعه از شرکت MAST انگلستان تهیه شدند. به این منظور ابتدا سوسپانسیونی معادل نیم مک فارلند از کشت خالص باکتری تهیه شد. با استفاده از سواب استریل، در سطح محیط مولر هیتون آگار پاساژ داده شد؛ سپس با استفاده

از یک پنس استریل دیسک های آنتی بیوتیک مورد مطالعه، در سطح محیط قرار داده شدند. مرحله انکوبه به مدت ۱۸-۲۴ ساعت در دمای ۳۷-۳۵ درجه سانتی گراد انجام گرفت (۱۷).

### یافته ها:

از مجموع ۱۵۰ سویه کلبسیلا جدا شده از بیماران بستری در بیمارستان و سرپایی مراجعه کننده به بیمارستان های آموزشی شهرکرد، ۱۴۴ (۹۶٪) مربوط به گونه کلبسیلا پنومونیه و ۶ (۴٪) ایزوله مربوط به گونه کلبسیلا اکسی توکا بودند. از مجموع ۷۵ ایزوله کلبسیلا جدا شده در بیماران سرپایی، ۳۱ نفر (۴۱٪) زن و ۴۴ نفر (۵۹٪) مرد بودند. از مجموع ۷۵ بیمار بستری، ۳۸ نفر (۵۱٪) زن و ۳۷ نفر (۴۹٪) مرد بودند. بر اساس نتایج به دست آمده از آزمون فنوتیپی تأییدی در بیماران بستری و سرپایی به ترتیب ۶۴ و ۴۸٪ سویه های کلبسیلا جدا شده از عفونت ادراری، مولد ESBL بودند. نتایج تست حساسیت آنتی بیوتیکی که در این مطالعه انجام گرفت، در نمودار شماره ۱ نشان داده شده است.

بر اساس نتایج فوق، بالاترین میزان مقاومت آنتی بیوتیکی در بیماران بستری و سرپایی مربوط به آنتی بیوتیک نالیدیکسیک اسید به ترتیب ۷۲ و ۵۳٪ می باشد. نتایج فوق، حاکی از بالا بودن میزان مقاومت آنتی بیوتیکی در بیماران بستری نسبت به سرپایی دارد؛ همچنین مشخص شد پایین ترین میزان مقاومت آنتی بیوتیکی در بیماران بستری مربوط به ایمپنم (۸٪)، سفتریاکسون (۴۱٪)، سفپیم (۴۵٪) و در بیماران سرپایی مربوط به آنتی بیوتیک های ایمپنم (۳٪)، آمیکاسین (۳۱٪)، نیتروفرانتوئین (۳۲٪)، سفپیم (۳۳٪) و سفتریاکسون (۳۵٪) بود. بر اساس نتایج فوق مشخص شد که آنتی بیوتیک های نالیدیکسیک اسید و ایمپنم در درمان عفونت های ادراری به واسطه سویه های کلبسیلا در منطقه شهرکرد به ترتیب، کم ترین و بیش ترین کارایی را دارند.



جدول شماره ۱: الگوی مقاومت سویه های کلبسیلا جدا شده نسبت به آنتی بیوتیک در بیماران سرپایی و بیمارستانی

## بحث:

آنتی بیوتیک های ایمی پنم (۹۶٪)، آمیکاسین (۳۱٪) و نیتروفورانئوئین (۳۲٪) گزارش شد. یافته های اخیر حاکی از بالا بودن میزان مقاومت آنتی بیوتیکی در بیماران بستری نسبت به سرپایی دارد. آمارها نشان داد که الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی در بخش های مختلف ایران متفاوت است. طی مطالعه ای که توسط قلی پور و همکاران در اصفهان انجام شد، میزان مقاومت برای آنتی بیوتیک های نالیدیکسیک اسید، جنتامایسین، سفیم و آمیکاسین به ترتیب: ۲۳/۴، ۱۴/۸، ۳۲ و ۱۲/۵٪ گزارش شد که پایین تر از یافته های ما در این مطالعه بود (۲۲). طی مطالعه ای که در گرگان توسط افتخار و همکاران انجام گرفت، الگوی حساسیت آنتی بیوتیکی برای سفالوسپورین های نسل سوم نظیر سفترایزیدیم، سفتریاکسون به همراه آنتی بیوتیک های دیگری نظیر آمیکاسین و نیتروفورانئوئین به ترتیب: ۴۱، ۳۷/۲ و ۴۹٪ گزارش شد که با الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی در مطالعه حاضر شباهت دارد (۲۳). طی بررسی دلالت و همکاران در تهران، الگوی حساسیت برای آنتی بیوتیک های نالیدیکسیک اسید، سیپروفلوکساسین و سفترایزیدیم به ترتیب، ۷۴، ۵۹ و ۵۷٪

یکی از شایع ترین عفونت ها در بیماران بستری در بیمارستان و همچنین بیماران سرپایی، عفونت مجاری ادراری است (۱). عفونت مجاری ادراری عمدتاً توسط باکتری های گرم منفی روده ای از جمله اشریشیاکلی، کلبسیلا پنومونیه، سودوموناس آئروژینوزا و گونه های پروتئوس ایجاد می گردد (۲۰). انتشار فاکتورهای مقاومت دارویی در باکتری های گرم منفی به ویژه در جنس کلبسیلا، باعث افزایش مقاومت این میکروارگانیسم ها به آنتی بیوتیک ها از کلاس های مختلف می شود؛ لذا طولانی شدن پروسه های درمانی در بیماران را به دنبال دارد (۲۱). مطالعه حاضر به منظور تعیین الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی در سویه های کلبسیلا مولد بتالاکتاماز وسیع الطیف جدا شده از عفونت های ادراری در بیمارستان های آموزشی شهرکرد در سال ۱۳۹۲ انجام گرفت. بر اساس مطالعه حاضر بالاترین میزان مقاومت آنتی بیوتیکی در گروه بیماران بستری مربوط به آنتی بیوتیک های نالیدیکسیک اسید (۷۲٪)، سفترایزیدیم (۶۳٪) و تری متوپریم سولفامتاکسازول (۶۱٪) بود. پایین ترین میزان مقاومت در بیماران سرپایی مربوط به

گزارش شد که مشابه یافته های ما در این مطالعه است (۲۴). بر اساس مطالعه ساعدی و همکاران در زابل، میزان مقاومت آنتی بیوتیکی برای سفالوسپورین های نسل سوم نظیر سفتریاکسون و سفتازیدیم، ۱۰۰٪ گزارش شد که بالاتر از یافته های ما در مطالعه حاضر بود (۲۵). این مقاومت بالا می تواند به علت مصرف بی رویه و غیر اصولی آنتی بیوتیک ها به ویژه سفالوسپورین های نسل سوم و پیدایش سویه های مقاوم به چندین کلاس دارویی باشد که در منطقه شایع شده اند و باعث متفاوت شدن نتایج الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی در بخش های مختلف ایران و جهان می گردد. الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی سویه های کلبسیلا در منطقه شهرکرد با استفاده از آنتی بیوتیک های جنتامایسین، آمیکاسین، تری متوپریم سولفامتاکسازول توسط هاشمی زاده مورد ارزیابی قرار گرفت که نتایج آن برای این آنتی بیوتیک ها به ترتیب: ۳۲/۲، ۱۷/۴ و ۵۳/۵ بود که در مقایسه با مطالعه حاضر برای آنتی بیوتیک های جنتامایسین (۵۹٪)، آمیکاسین (۴۹٪) و تری متوپریم سولفامتاکسازول (۶۱٪)، الگوی پایین تری از مقاومت آنتی بیوتیکی را در سال ۱۳۹۰ نشان داد (۲۶). بر اساس مطالعه حاضر در مقایسه با مطالعه قبلی که در شهرکرد انجام گرفته شده بود، به وضوح روشن شد که مقاومت آنتی بیوتیکی در منطقه شهرکرد رو به افزایش است که علت آن را می توان در مصرف غیر اصولی و بی رویه آنتی بیوتیک و کسب فاکتورهای مقاومت آنتی بیوتیکی که از طریق پلاسمید با روش های مختلفی از جمله کوئزوغاسیون در بین سویه های کلبسیلا پخش شده اند، جستجو کرد (۲۷). بر اساس مطالعات مختلف میزان شیوع سویه های مولد ESBL در نقاط مختلف جهان متفاوت است. پایین ترین میزان شیوع ESBL در سویه های کلبسیلا پنومونیه در کانادا (۵٪) و بیش ترین شیوع از آمریکای لاتین (۴۵٪) گزارش شده است (۲۸،۳). بر اساس مطالعه ای میزان شیوع ESBL در کشور هندوستان ۸۷٪ گزارش شده است (۲۹). بررسی ها در کشورهای چین، کانادا، ایتالیا و آمریکا حاکی از افزایش سویه های مولد ESBL در این کشورها دارد (۳۰-۳۲). طی مطالعه ای که

توسط Tofteland و همکاران بر روی ایزوله های اشریشیاکلی و کلبسیلا پنومونیه جدا شده از آزمایشگاه های نروژ انجام شد، ۶۰٪ ایزوله های اشریشیاکلی و ۸۴٪ ایزوله های کلبسیلا پنومونیه مولد ESBL بودند (۳۳). بر طبق یافته ها و آمارهای بالا مشخص شد که شیوع سویه های مولد ESBL در قسمت های مختلف جهان از پراکندگی متفاوتی برخوردار است. مطالعه حاضر نشان داد که سویه های کلبسیلا جدا شده از عفونت های ادراری در بیماران بستری به میزان بالاتری مولد ESBL بودند که این امر بیانگر بالاتر بودن میزان کلونیزاسیون سویه های کلبسیلا در محیط های بیمارستانی و حساسیت بالاتر این بیماران جهت کسب این ارگانسیم ها دارد. استفاده گسترده و خود سرانه از سفالوسپورین های نسل سوم باعث بروز و گسترش ارگانسیم های تولید کننده ESBL می شود. این موضوع باعث مقاومت این ارگانسیم ها به طیف گسترده ای از آنتی بیوتیک ها می شود. عفونتی که توسط میکروارگانسیم های مقاوم به درمان ایجاد می گردد، باعث طولانی شدن پروسه های درمانی و افزایش مدت زمان بستری در بیمارستان شده و خطر مرگ و میر را افزایش می دهد. در صورتی که فرایندهای مقاومت به آنتی بیوتیک ها ادامه یابد این احتمال وجود دارد تا آنتی بیوتیک های مفید در درمان عفونت های حاصل از این میکروارگانسیم ها کاهش یابد. در این مطالعه پایین ترین میزان مقاومت آنتی بیوتیکی، مربوط بهایمی پنم است که از جمله علل آن می توان به مصرف پایین این آنتی بیوتیک در کادر درمانی و عدم مصرف سرپایی آن به این دلیل که یک آنتی بیوتیک بیمارستانی محسوب می شود و بدون تجویز پزشک مصرف نمی گردد و همچنین عدم وجود آنزیم های کاربپنماز در خانواده انتروباکتریاسه اشاره کرد (۳۴-۳۶).

### نتیجه گیری:

به طور کلی بر اساس این مطالعه مشخص شد که ایمی پنم مؤثرترین آنتی بیوتیک جهت درمان عفونت ادراری ناشی از سویه های کلبسیلا مولد ESBL

در منطقه شهرکرد می باشد. در این مطالعه مشخص شد که ارتباط معنی داری بین بیماران بستری در بیمارستان با افراد سرپایی در مورد تولید ESBL وجود دارد. به عبارتی شیوع ESBL در بیماران بستری نسبت به سرپایی بیش تر است. از آنجایی که مقاومت به سفالوسپورین های نسل سوم که امروزه بهترین و مؤثرترین آنتی بیوتیک های با طیف اثر وسیع در درمان بسیاری از بیماری های عفونی هستند، یک معضل جدی رو به پیشرفت است، به زودی جهت جایگزینی آن ها، به آنتی بیوتیک های جدید نیاز خواهیم داشت. به منظور کنترل مقاومت حاصل از این میکروارگانیسم ها، لازم است تا تدابیر درمانی مناسب جهت درمان بیماران مبتلا اتخاذ شود که مستلزم نظارت و مراقبت های بهداشتی بیشتر در

بیماران می باشد. مواردی از قبیل شناسایی و جداسازی بیماران ناقل باکتری های مولد ESBL، بهداشتی نمودن فضا و محیط اتاق های بستری بیماران و بررسی و گزارش ماهانه سویه های مقاوم بیمارستانی به پزشکان و کادر درمانی، از جمله موارد مهم کنترل و ممانعت از انتشار سویه های مقاوم به آنتی بیوتیک ها در محیط های درمانی می باشند.

### تشکر و قدردانی:

این مطالعه منتج از پایان نامه مصوب در دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد با شماره طرح ۱۳۹۲-۰۱-۷۴-۱۹۰۷ می باشد. از کلیه همکاران که ما را در انجام این تحقیق یاری کردند، تشکر و قدردانی می نمایم.

### منابع:

1. Ronald AR, Pattullo AL. The natural history of urinary infection in adults. *Med Clin North Am.* 1991; 75(2): 299-312.
2. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev.* 2005; 18(4): 657-86.
3. Mendelson G, Hait V, Ben-Israel J, Gronich D, Granot E, Raz R. Prevalence and risk factors of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in an Israeli long-term care facility. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2005; 24(1): 17-22.
4. Agrawal P, Ghosh AN, Kumar S, Basu B, Kapila K. Prevalence of extended-spectrum beta-lactamases among *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates in a tertiary care hospital. *Indian J Pathol Microbiol.* 2008; 51(1): 139-42.
5. Reingold A, Gershman K, Petit S. Perinatal group B streptococcal disease after universal screening recommendations--United States, 2003-2005. *MMWR.* 2007; 56(28): 701-5.
6. Kaye KS, Kaye D. Multidrug-resistant Pathogens: Mechanisms of Resistance and Epidemiology. *Curr Infect Dis Rep.* 2000; 2(5): 391-8.
7. Daikos GL, Kosmidis C, Tassios PT, Petrikos G, Vasilakopoulou A, Psychogiou M, et al. Enterobacteriaceae bloodstream infections: presence of integrons, risk factors, and outcome. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007; 51(7): 2366-72.
8. Bado I, Cordeiro NF, Robino L, Garcia-Fulgueiras V, Seija V, Bazet C, et al. Detection of class 1 and 2 integrons, extended-spectrum beta-lactamases and qnr alleles in enterobacterial isolates from the digestive tract of Intensive Care Unit inpatients. *Int J Antimicrob Agents.* 2010; 36(5): 453-8.
9. Jalalpour SH, Kermanshahi R, Nouhi AS, Zarkesh H. Comparing the Frequency of beta lactamase enzyme in isolated nosocomial infectious bacteria. *Zahedan J Res Med Sci.* 2010; 12(4): 3-10.
10. Larson LL, Ramphal R, editors. Extended-spectrum beta-lactamases. *Semin Respir Infect.* 2002; 17(3): 189-94.
11. Hanson ND, Thomson KS, Moland ES, Sanders CC, Berthold G, Penn RG. Molecular characterization of a multiply resistant *Klebsiella pneumoniae* encoding ESBLs and a plasmid-mediated AmpC. *J Antimicrob Chemother.* 1999; 44(3): 377-80.

12. Bradford PA. Extended-spectrum beta lactamase in the 21st century: Characterization, epidemiology and detection of this important resistance threat. *Clin Microbiol Rev.* 2001; 14(4): 933-51.
13. Kim YK, Pai H, Lee HJ, Park SE, Choi EH, Kim J, et al. Bloodstream infections by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in children: epidemiology and clinical outcome. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002; 46(5): 1481-91.
14. Lytsy B, Sandegren L, Tano E, Torell E, Andersson DI, Melhus A. The first major extended-spectrum  $\beta$ -lactamase outbreak in Scandinavia was caused by clonal spread of a multiresistant *Klebsiella pneumoniae* producing CTX-M-15. *Apmis.* 2008; 116(4): 302-8.
15. Jalalpoor S, Kasra-Kermanshahi R, Noohi A, Zarkesh-Esfahani H. Study of  $\beta$ -lactamase and S-layer production in some of isolated pathogen bacteria from clinical and environmental hospital samples. Persian [dissertation] Tehran: Islamic Azad University, Sciences and Researchs Branch; 2007.
16. Agrawal P, Ghush A. Prevalence of extended-spectrum beta-lactamase among *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates in a tertiary care hospital. *Indian J Path Microbiol.* 2008; 51(1): 137-42.
17. Wikler MA, Cockerill FR, Craig WA, Dudley MN, Eliopoulos GM, Hecht DW. Performance Standards Antimicrobial Susceptibility Testing. *Clin Lab Stand Inst.* 2009; 29(3): 32-44.
18. Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, Mohapatra S, Casellas JM, Goossens H, et al. International prospective study of *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of extended-spectrum beta-lactamase production in nosocomial Infections. *Ann Intern Med.* 2004; 140(1): 26-32.
19. Gordon KA, Jones RN, Groups SP. Susceptibility patterns of orally administered antimicrobials among urinary tract infection pathogens from hospitalized patients in North America: comparison report to Europe and Latin America. Results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2000). *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2003; 45(4): 295-301.
20. Bergus G. Urinary tract infections in pregnancy. In: Yankowitz J, Niebyl JR, editors. *Drug Therapy in pregnancy.* 3<sup>th</sup> ed, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2001.
21. Blondeau JM, Vaughan D. A review of antimicrobial resistance in Canada. *Can J Microbiol.* 2000; 46(10): 867-77.
22. Gholipour A, Soleimani N, Shokri D, Mobasherizadeh S, Kardi M, Baradaran A. Phenotypic and Molecular Characterization of Extended-Spectrum beta-Lactamase Produced by *Escherichia coli*, and *Klebsiella pneumoniae* Isolates in an Educational Hospital. *Jundishapur J Microbiol.* 2014; 7(10): e11758.
23. Eftekhari F, Rastegar M, Golalipoor M, Mansoursamaei N. Detection of extended spectrum B-lactamases in urinary isolates of *Klebsiella pneumoniae* in relation to *Bla*, *Bla* and *Bla* Gene Carriage. *Iran J Public Health.* 2012; 41(3): 127-32.
24. Dallal MS, Sabbaghi A, Aghamirzaei HM, Lari AR, Eshraghian MR, Mehrabad JF, et al. Prevalence of AmpC and SHV  $\beta$ -lactamases in clinical isolates of *Escherichia coli* from Tehran Hospitals. *Jundishapur J Microbiol.* 2013; 6(2): 176-80.
25. Saeidi S, Ghamgosha M, Ali Taheri R, Shiri Y, Solouki M, Hassanpour K, et al. Phenotypic and genotypic detection of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase producing *Escherichia coli* isolated from urinary tract infections in Zabol. *J Coast Life Med.* 2014; 2(9): 732-7.
26. Hashemzade F MR, Zamanzad B, Jahandideh S, Ansari N. the prevalence of *bla* KPC genes in *klebsiella* strain from clinical samples of shahrekord teaching hospitals using PCR in 2011. *J Lorestan Univ Med Sci.* 2013; 15: 105-14.
27. Martinez JL, Baquero F. Interactions among strategies associated with bacterial infection: pathogenicity, epidemicity, and antibiotic resistance. *Clin Microbiol Rev.* 2002; 15(4): 647-79.
28. Winokur PL, Canton R, Casellas JM, Legakis N. Variations in the prevalence of strains expressing an extended-spectrum beta-lactamase phenotype and characterization of isolates from Europe, the Americas, and the Western Pacific region. *Clin Infect Dis.* 2001; 32 Suppl 2: S94-103.

29. Manchanda V, Singh NP, Goyal R, Kumar A, Thukral SS. Phenotypic characteristics of clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and evaluation of available phenotypic techniques for detection of extended spectrum beta-lactamases. *Indian J Med Res.* 2005; 122(4): 330-7.
30. Luzzaro F, Mezzatesta M, Mugnaioli C, Perilli M, Stefani S, Amicosante G, et al. Trends in production of extended-spectrum beta-lactamases among enterobacteria of medical interest: report of the second Italian nationwide survey. *J Clin Microbiol.* 2006; 44(5): 1659-64.
31. Xiong Z, Zhu D, Zhang Y, Wang F. [Extended-spectrum beta-lactamase in *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* isolates]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2002; 82(21): 1476-9.
32. Cordero L, Rau R, Taylor D, Ayers LW. Enteric gram-negative bacilli bloodstream infections: 17 years' experience in a neonatal intensive care unit. *Am J Infect Control.* 2004; 32(4): 189-95.
33. Tofteland S, Haldorsen B, Dahl KH, Simonsen GS, Steinbakk M, Walsh TR, et al. Effects of phenotype and genotype on methods for detection of extended-spectrum-beta-lactamase-producing clinical isolates of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in Norway. *J Clin Microbiol.* 2007; 45(1): 199-205.
34. Sirot DL, Goldstein FW, Soussy CJ, Courtieu AL, Husson MO, Lemozy J, et al. Resistance to cefotaxime and seven other beta-lactams in members of the family Enterobacteriaceae: a 3-year survey in France. *Antimicrob Agents Chemother.* 1992; 36(8): 1677-81.
35. Laupland KB, Parkins MD, Church DL, Gregson DB, Louie TJ, Conly JM, et al. Population-based epidemiological study of infections caused by carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in the Calgary Health Region: importance of metallo-beta-lactamase (MBL)-producing strains. *J Infect Dis.* 2005; 192(9): 1606-12.
36. Lagatolla C, Tonin EA, Monti-Bragadin C, Dolzani L, Gombac F, Bearzi C, et al. Endemic carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* with acquired metallo-beta-lactamase determinants in European hospital. *Emerg Infect Dis.* 2004; 10(3): 535-8.



## **The study of antibiotic resistance pattern and prevalence of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella* strains isolated from urinary tract infections in teaching Hospitals in Shahrekord**

Latifpour M<sup>1</sup>, Gholipour A<sup>2\*</sup>, Damavand MS<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Student, Student Research Committee, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, I.R. Iran; <sup>2</sup>Microbiology and Immunology Dept., Cellular and Molecular Research Center, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, I.R. Iran.

Received: 15/Sep/2015 Accepted: 25/Oct/2015

**Background and aims:** *Klebsiella* strains, particularly *Klebsiella pneumonia*, are opportunistic pathogens that contribute to developing urinary tract infections (UTIs) as the most prevalent infection in humans. This study was aimed to study antibiotic resistance of ESBL-producing *Klebsiella* strains isolated from UTI of inpatients and outpatients referring teaching hospitals in Shahrekord in 2013-2014.

**Methods:** The present study was conducted in 2013-2014 on 150 *Klebsiella* isolates from UTI of inpatients and outpatients. The isolates were identified by conduction of diagnostic, biochemical tests and use of differential media. ESBL-producing organisms were identified by screening and confirmed phenotypic tests. To investigate the pattern of antibiotic resistance, diffusion disk was used.

**Results:** Out of total 150 isolates from UTI, the frequency of ESBL-producing strains in hospitalized patients and outpatients referring the teaching hospitals in Shahrekord was reported 64% and 48%, respectively. Findings of Antibiotic resistance pattern in hospitalized patients and outpatients were reported 49% and 31% for amikacin, 61% and 52% for trimethoprim sulfamethoxazole, 59% and 39% for gentamicin, 55% and 32% for nitrofurantoin, 59% and 44% for norfloxacin, 72% and 53% for nalidixic acid, 45% and 33% for cefepime, 8% and 3% for imipenem, 41% and 35% for ceftriaxone, 60% and 48% for ciprofloxacin, and 64% and 48%, respectively.

**Conclusion:** According to the present study, the *Klebsiella* strains isolated from UTIs of inpatients produced more ESBL, which could be due to excessive and repeated use of third generation cephalosporins and no diagnosis of ESBL-producing *Klebsiella* strains in healthcare environments.

**Key words:** Urinary tract infection, Antibiotic resistance, Extended-spectrum beta-lactamase, *Klebsiella* strains.

**Cite this article as:** Latifpour M, Gholipour A, Damavand MS. The study of antibiotic resistance pattern and prevalence of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella* strains isolated from urinary tract infections in teaching Hospitals in Shahrekord. J Shahrekord Univ Med Sci. 2016; 18(1): 45-53.

---

**\*Corresponding author:**

Microbiology and Immunology Dept., Cellular and Molecular Research Center, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, I.R. Iran. Tel: 009833335654, E-mail: gholipour\_abolfazl@yahoo.com